

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 8 月 25 日 (25.08.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/077895 A1

(51) 国際特許分類: C07C 327/48, A61K 31/166, 31/325, 31/275, 31/41, 31/4164, 31/4192, 31/426, 31/428, 31/44, 31/4409, 31/4412, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/455, 31/166, 31/47, 31/4709, 31/4965, 31/505, 31/5377, A61P 3/10, A61K 31/541, A61P 5/14, 11/02, 11/06, 17/00, 17/04, 19/02, 21/04, 25/00, 27/14, 29/00, 37/02, 37/08, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/002348

(22) 国際出願日: 2005 年 2 月 16 日 (16.02.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-040444 2004 年 2 月 17 日 (17.02.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 石原産業株式会社 (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒5500002 大阪府大阪市西区江戸堀一丁目 3 番 1 5 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 加藤 文法 (KATO, Fuminori) [JP/JP]; 〒5250025 滋賀県草津市西渋川

二丁目 3 番 1 号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP). 木村 博彦 (KIMURA, Hirohiko) [JP/JP]; 〒5250025 滋賀県草津市西渋川二丁目 3 番 1 号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP). 玉井 清 (TAMAI, Kiyoshi) [JP/JP]; 〒5250025 滋賀県草津市西渋川二丁目 3 番 1 号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP). 山元 一浩 (YAMAMOTO, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒5250025 滋賀県草津市西渋川二丁目 3 番 1 号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP). 佐野 光夫 (SANO, Mitsuo) [JP/JP]; 〒5250025 滋賀県草津市西渋川二丁目 3 番 1 号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP). 森 新家 (MORI, Shinya) [JP/JP]; 〒5250025 滋賀県草津市西渋川二丁目 3 番 1 号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP). 岡田 隆士 (OKADA, Takashi) [JP/JP]; 〒5250025 滋賀県草津市西渋川二丁目 3 番 1 号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP). 植木 寿彦 (UEKI, Toshihiko) [JP/JP]; 〒5250025 滋賀県草津市西渋川二丁目 3 番 1 号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP). 東 久美子 (AZUMA, Kumiko) [JP/JP]; 〒5250025 滋賀県草津市西渋川二丁目 3 番 1 号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP).

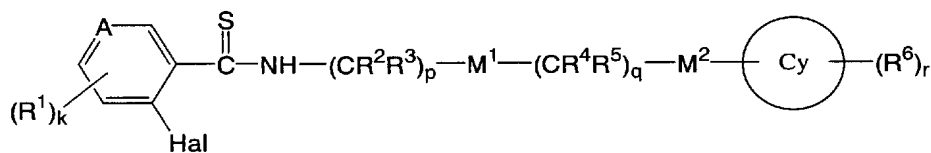
(74) 代理人: 泉名 謙治, 外 (SENMYO, Kenji et al.); 〒1010042 東京都千代田区神田東松下町 3 8 番地 鳥本鋼業ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,

[続葉有]

(54) Title: THIOAMIDES AND SALTS THEREOF AND CYTOKINE PRODUCTION INHIBITORS CONTAINING BOTH

(54) 発明の名称: チオアミド系化合物又はその塩、並びにそれらを含むサイトカイン産生抑制剤



(I)

(57) Abstract: The invention provides cytokine production inhibitors useful as preventive or therapeutic agents for diseases accompanied with abnormally enhanced immune function. Cytokine production inhibitors containing as the active ingredient thioamides represented by the general formula (I) or salts thereof: wherein A is N, NO, C-NO₂, or C-CN; Hal is halogeno; M¹ is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, a heterocycle, amino, O, S, SO, or SO₂; M² is amino, O, S, or a single bond; R¹ is halogeno, alkyl, or the like; R², R³, R⁴ and R⁵ are each independently H, alkyl, or the like; R⁶ is halogeno, alkyl, or the like; Cy is cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, or a heterocycle; k, p and q are each independently an integer of 0 to 3; and r is an integer of 0 to 5.

(57) 要約: 免疫機能の異常亢進を伴う疾患の予防又は治療薬として有用なサイトカイン産生抑制剤を提供する。
式 (I): [式中、A は N、NO、C-NO₂ 又は C-CN であり; Hal はハロゲンであり; M¹ はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、複素環、アミノ、O、S、SO 又は SO₂ であり; M² はアミノ、O、S 又は単結合であり; R¹ はハロゲン、アルキル等であり; R²、R³、R⁴ 及び R⁵ はそれぞれ独立に H、アルキル等であり; R⁶ はハロゲン、アルキル等であり; Cy はシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール又は複素環であり; k、p 及び q はそれぞれ独立に 0~3 の整数であり; r は 0~5 の整数である] で表されるチオアミド系化合物又はその塩を有効成分として含むサイトカイン産生抑制剤。



WO 2005/077895 A1



BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

チオアミド系化合物又はその塩、並びにそれらを含むサイトカイン産生抑制剤

技術分野

[0001] 本発明は、免疫機能の異常亢進を伴う疾患の治療薬又は予防薬として有用なチオアミド系化合物又はその塩に関する。

背景技術

[0002] 生体の免疫反応において、種々の免疫担当細胞から産生されるサイトカインは免疫応答の方向性を制御している。この免疫応答制御において中心的な役割を担っているのが、ヘルパーT細胞であり、産生するサイトカインの種類によって、Th1とTh2のサブセットに分類されている。Th1タイプ細胞は、主にインターロイキン2 (IL-2)、インターフェロン γ (IFN- γ)等を産生し、ウイルス、バクテリア等に対する感染防御などの細胞性免疫に関与することが知られている。Th2タイプ細胞は、主にインターロイキン4 (IL-4)、インターロイキン5 (IL-5)、インターロイキン6 (IL-6)、インターロイキン10 (IL-10)、インターロイキン13 (IL-13)等を産生し、寄生虫に対する感染防御やB細胞からの抗体産生などの液性免疫に関与することが知られている。しかしながら、これらの生体防御機構の制御が何らかの原因で不能となったり、或いは低下した場合、免疫機能の異常亢進やバランス異常が起こり様々な疾患を誘発、増悪することが明らかとなってきた。

[0003] Th2タイプの免疫応答は、その異常亢進に起因して、IgE抗体や肥満細胞が主に関与する即時型アレルギー反応、好酸球が主に関与する遅延型アレルギー反応などアレルギー性炎症反応が誘導、活性化され、蕁麻疹、食物アレルギー、アナフィラキシーショック、好酸球増加症候群、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎等種々のアレルギー性疾患の誘発、増悪に深く関与している。また、全身性エリテマトーデス等の抗体産生或いは液性免疫が異常に亢進した病態にある全身性自己免疫疾患もやはりTh2タイプの免疫応答の異常亢進が深く関わっている。これらのアレルギー性疾患を治療、予防するためにはTh2タイプの免疫応答を

制御することが重要であると考えられる。一方、Th1タイプの免疫応答は、その異常亢進に起因して、細胞性免疫反応を誘導、活性化し、慢性関節リウマチ、I型糖尿病、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、多発性硬化症等の臓器特異的自己免疫疾患の誘発、増悪に深く関与している。また、臓器移植に伴う拒絶反応は、やはりTh1タイプの細胞性免疫反応が深く関わっている。これらの自己免疫疾患や移植後の拒絶反応を治療又は予防するためにはTh1タイプの免疫応答を制御することが重要であると考えられる。

[0004] 特許文献1にはサイトカイン産生抑制剤として有効なアミド系化合物が記載されているが、チオアミド系化合物は包含されていない。

[0005] 特許文献1: 国際公開公報 WO02/51397号

発明の開示

発明が解決しようとする課題

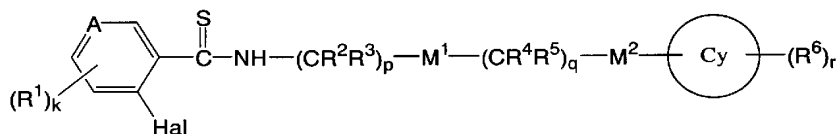
[0006] 現在までのところ、重症化した免疫・アレルギー性疾患をTh1或いは、Th2タイプの免疫応答を特異的に制御し、治療することは困難であり、ステロイド剤の他、シクロスポリンやFK506などTh1及びTh2タイプのサイトカイン産生を両者共に強力に抑制する免疫抑制剤が、これら疾患の治療体系の主体を成しているのが現状である。しかしながら、ステロイド剤では副腎皮質機能不全、糖尿病、消化性潰瘍、緑内障など種々の副作用が、シクロスポリンやFK506では腎障害、中枢神経障害などの重篤な副作用が問題となり、これらとは異なった新しいタイプのサイトカイン産生抑制剤の開発が待望されている。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、より優れたサイトカイン産生抑制剤を見出すべく種々検討した結果、特定のチオアミド系化合物がサイトカイン産生抑制作用を有することを見出し、本発明を完成した。

[0008] すなわち本発明は、式(I):

[0009] [化1]



[0010] [式中、Aは窒素原子、N-オキシド、C-NO₂又はC-CNであり; Halはハロゲン原子であり; M¹は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいアミノ基、酸素原子、硫黄原子、SO又はSO₂であり; M²は置換されてもよいアミノ基、酸素原子、硫黄原子又は単結合であり; R¹はハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアミノ基又は置換されてもよい複素環基であり; R²、R³、R⁴及びR⁵はそれぞれ独立に水素原子、置換されてもよいアルキル基、シアノ基又はアルキルオキシカルボニル基であり; R⁶はハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいアミノ基又はB-Q基(Bはカルボニル基、カルボニルオキシ基、オキシカルボニル基、酸素原子、硫黄原子、SO又はSO₂であり; Qは水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基又は置換されてもよいアミノ基である)であり; Cyはシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基又は複素環基であり; k、p及びqはそれぞれ独立に0-3の整数であり; rは0-5の整数である]で表されるチオアミド系化合物又はその塩、並びにそれらを有効成分として含有するサイトカイン産生抑制剤に関する。

[0011] 式(I)の化合物は、Th2タイプのサイトカイン産生を抑制することにより、蕁麻疹、食物アレルギー、アナフィラキシーショック、好酸球増加症候群、喘息、アレルギー性鼻

炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎等の種々のアレルギー性疾患；全身性エリテマトーデス等の抗体産生或いは液性免疫が異常に亢進した全身性自己免疫疾患に対する治療又は予防薬として有用である。また、Th1タイプのサイトカイン産生を抑制することにより、慢性関節リウマチ、I型糖尿病、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、多発性硬化症等の臓器特異的自己免疫疾患；臓器移植に伴う拒絶反応に対する治療又は予防薬として有用である。

- [0012] 前記式(I)の化合物の塩は、薬学的に許容される塩であればよい。例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩などの鉱酸塩；p-トルエンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩などの有機酸塩；カリウム塩、ナトリウム塩などのようなアルカリ金属塩；カルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；トリエタノールアミン塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機アミン塩などが挙げられる。
- [0013] 式(I)の化合物又はその塩の中には結晶水をもつものもある。また、式(I)の化合物又はその塩の中には結晶多形をもつものもある。
- [0014] 式(I)に含まれるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。
- [0015] 式(I)中の各置換基に含まれるアルキル部分、並びに後記二次置換基及び三次置換基中のアルキル部分としては、一般に炭素数1〜20のもの、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ノナデシルなどが挙げられる。それらは直鎖又は枝分れ脂肪鎖の構造異性のものも含む。
- [0016] 式(I)中の各置換基に含まれるアルケニル部分、並びに後記二次置換基及び三次置換基中のアルケニル部分としては、一般に炭素数2〜20のもの、例えばビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、デセニル、ノナデセニルなどが挙げられる。また、それらは直鎖又は枝分れ脂肪鎖の構造異性のものも含む。
- [0017] 式(I)中の各置換基に含まれるアルキニル部分、並びに後記二次置換基及び三次置換基中のアルキニル部分としては、一般に炭素数2〜20のもの、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、デシニル、ノナデシニルなどが挙げられる。また、それらは直鎖又は枝分れ脂肪鎖の構造異性のものも含む。
- [0018] 式(I)中の各置換基に含まれるシクロアルキル部分、並びに後記二次置換基及び

三次置換基中のシクロアルキル部分としては、一般に炭素数3～10のもの、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチルなどの単環式基の他；縮合型多環式基；アダマンチル、ノルアダマンチル、ノルボルナニル、ノルボルナノニルのような架橋型多環式基などが挙げられる。

[0019] 式(I)中の各置換基に含まれるシクロアルケニル部分、並びに後記二次置換基及び三次置換基中のシクロアルケニル部分としては、一般に炭素数3～10のもの、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロオクテニルなどの単環式基の他、縮合型多環式基、架橋型多環式基などが挙げられる。

[0020] 式(I)中の各置換基に含まれるアリール部分、並びに後記二次置換基及び三次置換基中のアリール部分としては、フェニルの他、ナフチルのような縮合型多環式基が挙げられる。

[0021] 式(I)中の各置換基に含まれる複素環部分、並びに後記二次置換基及び三次置換基中の複素環部分としては、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、フラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、チエニル、ジヒドロジチエニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、オキサジアゾリル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、チアジアゾリル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、トリアゾリル、トリアゾリニル、トリアゾリジニル、テトラゾリル、テトラゾリニル、テトラゾリジニル、ジオキソリル、ジオキソラニル、ジチオリル、ジチオラニルなどの5員単環式複素環基；ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ピペリジニル、ピリミジル、ジヒドロピリミジル、テトラヒドロピリミジル、ヘキサヒドロピリミジル、ピリダジニル、ジヒドロピリダジニル、テトラヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリダジニル、ピラジニル、ジヒドロピラジニル、テトラヒドロピラジニル、ピペラジニル、トリアジニル、ジヒドロトリアジニル、テトラヒドロトリアジニル、ヘキサヒドロトリアジニル、ピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキシニル、ジオキセニル、ジオキサニル、ジチアニル、モルホリニルなどの6員単環式複素環基；チエノチエニル、ジヒドロシクロペンタチエニル、インドリル、テト

ラヒドロインドリル、イソインドリル、テトラヒドロイソインドリル、ベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾチエニル、ベンゾフラニル、テトラヒドロベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、テトラヒドロベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、テトラヒドロベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、テトラヒドロベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾジチオリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジチアニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニルなどのような縮合型多環式複素環基;キヌクリジニルなどのような架橋型多環式複素環基などが挙げられる。

[0022] 前述の置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基及び置換されてもよいアルキニル基の二次置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニルオキシ、アルケニルチオ、アルキニルオキシ、アルキニルチオ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルオキシカルボニル、アルケニルカルボニル、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルオキシカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキニルカルボニルオキシ、シクロアルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロアルケニルオキシカルボニル、シクロアルケニルカルボニル、シクロアルケニルカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールオキシカルボニル、アリールカルボニル、アリールカルボニルオキシ、複素環基、複素環オキシ、複素環チオ、複素環オキシカルボニル、複素環カルボニル、複素環カルボニルオキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボキシル、アミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、シクロアルケニルスルホニル、アリールスルホニル、複素環スルホニル、アミノスルホニルなどが挙げられる。それら二次置換基の数は1個であっても2個以上であってもよく、それら二次置換基は同一であっても異なってもよい。

[0023] 前述の置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、

置換されてもよいアリール基及び置換されてもよい複素環基の二次置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニルオキシ、アルケニルチオ、アルキニルオキシ、アルキニルチオ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルオキシカルボニル、アルケニルカルボニル、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルオキシカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキニルカルボニルオキシ、シクロアルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロアルケニルオキシカルボニル、シクロアルケニルカルボニル、シクロアルケニルカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールオキシカルボニル、アリールカルボニル、アリールカルボニルオキシ、複素環基、複素環オキシ、複素環チオ、複素環オキシカルボニル、複素環カルボニル、複素環カルボニルオキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、カルボキシル、アミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、シクロアルケニルスルホニル、アリールスルホニル、複素環スルホニル、アミノスルホニルなどが挙げられる。それら二次置換基の数は1個であっても2個以上であってもよく、それら二次置換基は同一であっても異なってもよい。

[0024] 式(I)中の各置換基に含まれる置換されてもよいアミノ基の二次置換基としては、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アルキニルカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルケニルオキシカルボニル、シクロアルケニルカルボニル、アリール、アリールオキシ、アリールオキシカルボニル、アリールカルボニル、複素環基、複素環オキシ、複素環オキシカルボニル、複素環カルボニル、アミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、シクロアルケニルスルホニル、ア

リールスルホニル、複素環スルホニル、アミノスルホニルなどが挙げられる。それら二次置換基の数は1個であっても2個以上であってもよく、それら二次置換基は同一であっても異なってもよい。また、2個の二次置換基が一緒になってヘテロ原子を含むか含まずして環を形成してもよい。

[0025] 上記二次置換基のうち、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、カルボキシル以外の各置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、カルボキシル、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、複素環基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、複素環オキシ、アルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニルチオ、アリールチオ、複素環チオ、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、シクロアルケニルスルホニル、アリールスルホニル、複素環スルホニル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルケニルカルボニル、アリールカルボニル、複素環カルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロアルケニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、複素環オキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、シクロアルケニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、複素環アミノカルボニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルケニルアミノスルホニル、アルキニルアミノスルホニル、シクロアルキルアミノスルホニル、シクロアルケニルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、複素環アミノスルホニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、シクロアルキルアミノ、シクロアルケニルアミノ、アリールアミノ、複素環アミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルケニルカルボニルアミノ、アルキニルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルケニルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、複素環カルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルケニルスルホニルアミノ、アルキ

ニルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、シクロアルケニルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、複素環スルホニルアミノなどの三次置換基によって、さらに置換されてもよい。それら三次置換基の数は1個であっても2個以上であってもよく、2個以上の場合、それら置換基は同一であっても異なってもよい。さらに、二次置換基が2個の三次置換基により置換されたアミノ基である場合、その三次置換基が一緒になってヘテロ原子を含むか含まずして環を形成してもよい。

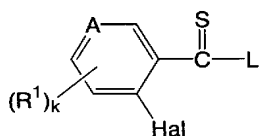
[0026] 式(I)の化合物又はその塩には幾何異性体や光学異性体などの立体異性体が存在する場合があります、本発明には異性体のそれぞれ及びそれらの混合物も含まれる。

[0027] 前記式(I)の化合物又はその塩は、以下の方法によって製造することができる。

[0028] [製法1]

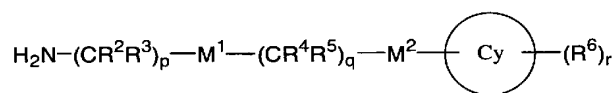
式(II)：

[0029] [化2]



[0030] (式中、A、Hal、R¹及びkは前述の通りであり、Lは脱離基である)で表される化合物と、式(III)：

[0031] [化3]



[0032] (式中、M¹、M²、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Cy、p、q及びrは前述の通りである)で表される化合物とを反応させる方法。なお、前記したLで表される脱離基としては、ハロゲン原子、アルコキシ基などが挙げられる。

[0033] 製法1の反応は、適当な溶媒の存在下で行うことができる。具体的に使用される溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ペンタン，ヘキサン，ヘプタン，石油エーテル，リグロイン，石油ベンジンなどの脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオ

キサンなどのエーテル類;アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類;ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの酸アミド類;ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類;スルホランなどのスルホン類;ヘキサメチルホスホルアミドなどのリン酸アミド類;クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0034] 製法1の反応において、塩基の存在下で反応を行うのが望ましい場合もある。具体的に使用される塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、N, N-ジメチルアニリンなどの有機塩基;リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属;炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩;炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属の炭酸水素塩;水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属の水素化物;n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミドなどを挙げることができる。

[0035] 製法1の反応は、一般に-70〜150℃の反応温度で行われ、望ましくは-10〜100℃の反応温度で行われる。反応時間は、一般に0.1〜48時間である。

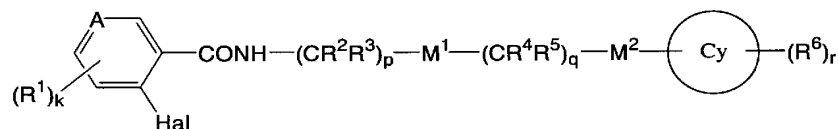
[0036] 製法1において、式(III)の化合物は、式(II)の化合物1モルに対して0.8〜2当量望ましくは1〜1.5当量の割合で使用するすることができる。

[0037] 製法1の反応における反応諸条件は各々適宜相互に組み合わせることができる。また、これら反応諸条件の中には、通常範囲の反応条件と望ましい範囲の反応条件を有するものがあるが、これらも適宜相互に選択し、組み合わせることができる。

[0038] [製法2]

式(IV):

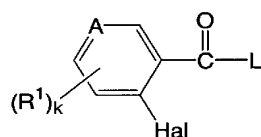
[0039] [化4]



[0040] (式中、A、Hal、M¹、M²、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Cy、k、p、q及びrは前述の通りである)で表される化合物と、チオカルボニル化剤とを反応させる方法。

- [0041] 製法2の反応で使用するチオカルボニル化剤としては、ローソン試薬、五硫化二リンなどが挙げられる。
- [0042] 製法2の反応は、適当な溶媒の存在下で行うことができる。具体的に使用される溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ペンタン，ヘキサン，ヘプタン，石油エーテル，リグロイン，石油ベンジンなどの脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；二硫化炭素、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。
- [0043] 製法2の反応は、一般に $-20\sim 150^{\circ}\text{C}$ の反応温度で行われ、望ましくは $0\sim 110^{\circ}\text{C}$ の反応温度で行われる。反応時間は、一般に0.1～48時間である。
- [0044] 製法2において、チオカルボニル化剤は、前記式(IV)の化合物1モルに対して0.4～2当量の割合で使用する事ができる。
- [0045] 製法2の反応における反応諸条件は各々適宜相互に組み合わせることができる。また、これら反応諸条件の中には、通常範囲の反応条件と望ましい範囲の反応条件を有するものがあるが、これらも適宜相互に選択し、組み合わせることができる。
- [0046] 前記式(IV)の化合物又はその塩は、前記製法1において、式(II)の化合物に代えて式(V)：

[0047] [化5]



- [0048] (式中、A、Hal、 R^1 、k及びLは前述の通りである)で表される化合物と、前記式(III)の化合物とを反応させることによって製造することができる。
- [0049] 上記製法1及び製法2並びにそれらに付随した方法で得られた式(I)の化合物は、公知の手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、蒸留、分留、転溶、溶媒抽出、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどにより単離、精製することができる。また、式(I)の化合物がフリー体で得られた場合、通常の方法で塩を形成させることができる。
- [0050] 前記式(I)の化合物又はその塩並びにその立体異性体は、それぞれ単独で、或い

は混合物でサイトカイン産生抑制作用を示す。

発明の効果

[0051] 本発明は、免疫機能の異常亢進を伴う疾患の治療又は予防薬として有用なサイトカイン産生抑制剤を提供する。

発明を実施するための最良の形態

[0052] 前記式(I)の化合物又はその塩の望ましい実施形態を以下に記載する。

(1) Aが窒素原子、 $C-NO_2$ 又は $C-CN$ であり; Halはハロゲン原子であり; M^1 が置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基又は置換されてもよいアリール基であり; R^1 がハロゲン原子又はニトロ基であり; R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 がそれぞれ独立に水素原子又は置換されてもよいアルキル基であり; R^6 がハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいアミノ基又はB-Q基(Bは酸素原子又は硫黄原子であり; Qは水素原子、置換されてもよいアルキル基又は置換されてもよいシクロアルキル基である)であり; Cyがシクロアルキル基、アリール基又は複素環基である前記式(I)の化合物又はその塩。

(2) p及びqが0である前記式(I)の化合物又はその塩。

(3) Aが $C-NO_2$ である前記式(I)の化合物又はその塩。

(4) Aが $C-NO_2$ である上記(1)の化合物又はその塩。

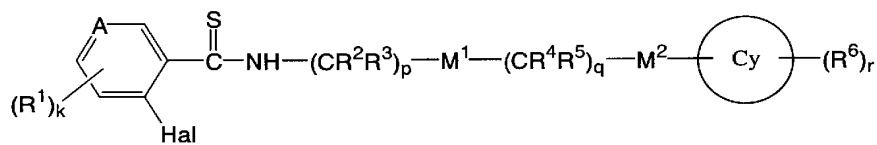
(5) M^1 が置換されてもよいアルキル基又は置換されてもよいアリール基である上記(4)の化合物又はその塩。

(6) M^2 が置換されてもよいアミノ基、酸素原子又硫黄原子である上記(4)の化合物又はその塩。

(7) Cyが複素環基である上記(4)の化合物又はその塩。

[0053] その他、望ましい化合物の具体例を以下の第1表に記載する。

[0054] [表1]



















第 1 表

A	Hal	$(R^1)_k$	$(CR^2R^3)_p$	$-M^1-$	$(CR^4R^5)_q$	M^2	Cy	$(R^6)_r$
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	6-Cl, 4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	6-ヒ°ペ°リジ°ノ, 4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	6-チ°モルフォリノ, 4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	S	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	NH	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	S	2-ヒ°リジ°ル	6-Cl, 4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	4-CF ₃ , 6-ジ°メチルアミノ
C-NO ₂	F	k=0	p=0		q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	6-(2-フ°ロヒ°ル オキシ), 4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0		q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	3-F, 4-F	p=0		q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	4-NO ₂	p=0		q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	0	ヒ°リミジ°ン -2-イル	4-メトキシ, 6-メトキシ
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	0	ヒ°リミジ°ン -2-イル	4-メトキシ, 6-メトキシ
N	Cl	6-Cl	p=0		q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	6-ジ°メチルアミノ, 4-CF ₃
N	Cl	6-Cl	p=0		q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-CN	Cl	k=0	p=0		q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃











[0055] [表2]

(第1表つづき)

A	Hal	(R ¹) _k	(CR ² R ³) _p	-M ¹ -	(CR ⁴ R ⁵) _q	M ²	Cy	(R ⁶) _r
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	6-Cl, 4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	CH ₂		q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	CH ₂		q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	6-Cl, 4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	S	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	NH	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	NH	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	6-Cl, 4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	CH ₂		CH ₂	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	CH ₂		CH ₂	0	2-ヒ°リジ°ル	6-Cl, 4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	CH ₂		CH ₂	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	CH ₂		CH ₂	0	2-ヒ°リジ°ル	6-Cl, 4-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	CH ₂		CH ₂	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	CH ₂		CH ₂	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	CH ₂		CH ₂	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	CH ₂		CH ₂	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	CH ₂		q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	CH ₂		q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	6-Cl, 4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₂ -	q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₂ -	q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	6-Cl, 4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₂ -	q=0	S	2-ヒ°リジ°ル	6-Cl, 4-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	CH ₂		CH ₂	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	6-エトキシ, 4-CF ₃
N	Cl	k=0	p=0		q=0	単結 合	1-アタ°マンチ ル	r=0
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	6-メトキシ, 4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	6-ヒ°ロリジ°ニル, 4-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	6-ヒ°ロリジ°ニル, 4-CF ₃









[0056] [表3]

(第1表つづき)

A	Hal	(R ¹) _k	(CR ² R ³) _p	-M ¹ -	(CR ⁴ R ⁵) _q	M ²	Cy	(R ⁶) _r
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-ヒ°リジ°ル	6-(1H-ヒ°ロ-ル-1イル) . 4-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-ヒ°リジ°ル	6-(1H-ヒ°ロ-ル-1イル) . 4-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-ヒ°リジ°ル	3-(1H-ヒ°ロ-ル-1イル) . 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-ヒ°リジ°ル	3-(1H-ヒ°ロ-ル-1イル) . 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	NH	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃ , 6-Cl
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	NH	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃ , 6-Cl
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	NH	2-ヒ°リジ°ル	6-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	NH	2-ヒ°リジ°ル	5-Cl, 3-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	フェニル	3-CF ₃ , 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	フェニル	3-CF ₃ , 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-ヒ°リジ°ル	4-CF ₃ , 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-ヒ°リジ°ル	4-CF ₃ , 5-CF ₃
N	Cl	6-Cl	p=0		q=0	NH	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
N	F	6-Cl	p=0		q=0	NH	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-Cl
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-Cl
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	NH	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0		q=0	NH	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	フェニル	3-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	フェニル	3-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	NH	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0		q=0	NH	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
N	Cl	6-Cl	p=0		q=0	O	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
N	Cl	6-Cl	p=0		q=0	O	2-ヒ°リジ°ル	6-Cl, 4-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	CH ₂		CH ₂	O	2-ヒ°リジ°ル	3-ジ°メチルアミノ, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0		q=0	S	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃

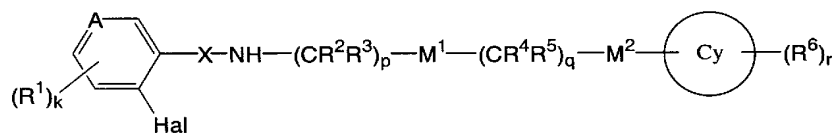
[0057] [表4]

(第1表つづき)

A	Hal	(R ¹) _k	(CR ² R ³) _p	-M ¹ -	(CR ⁴ R ⁵) _q	M ²	Cy	(R ⁶) _r
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	S	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0		q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	CH ₂		q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	CH ₂		q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
N	Cl	6-Cl	p=0		q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	CH ₂ CH ₂	0	CH ₂	単結合	フェニル	3-CF ₃ , 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	CH ₂ CH ₂	0	CH ₂	単結合	フェニル	3-CF ₃ , 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	NH	2-ヒ°リジ°ル	3-ヒ°ヘ°リジ°ノ, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	NH	2-ヒ°リジ°ル	3-ヒ°ヘ°リジ°ノ, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	CH ₂	q=0	単結合	フェニル	4-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0	CH ₂	q=0	単結合	フェニル	4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	6-メチルチオ, 4-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	6-メチルチオ, 4-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₄ -	q=0	S	2-ヒ°リジ°ル	6-ジ°メチルアミノ, 4-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	0	2-ヒ°リジ°ル	6-シクロヘ°ンチルオキシ, 4-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0		q=0	0	2-ヒ°リミジ°ニル	4-メトキシ, 6-メトキシ
C-NO ₂	F	k=0	CH ₂		CH ₂	0	2-ヒ°リジ°ル	3-ジ°メチルアミノ, 5-CF ₃

[0058] また、前記式(VI)：

[0059] [化6]

[0060] [式中、XはSO₂又はCOであり；Aは窒素原子、N-オキシド、C-NO₂又はC-CNで

あり;Halはハロゲン原子であり; M^1 は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいアミノ基、酸素原子、硫黄原子、SO又は SO_2 であり; M^2 は置換されてもよいアミノ基、酸素原子、硫黄原子又は単結合であり; R^1 はハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアミノ基又は置換されてもよい複素環基であり; R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 はそれぞれ独立に水素原子、置換されてもよいアルキル基、シアノ基又はアルキルオキシカルボニル基であり; R^6 はハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいアミノ基又はB-Q基(Bはカルボニル基、カルボニルオキシ基、オキシカルボニル基、酸素原子、硫黄原子、SO又は SO_2 であり;Qは水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基又は置換されてもよいアミノ基である)であり;Cyはシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基又は複素環基であり;k、p及びqはそれぞれ独立に0-3の整数であり;rは0-5の整数である;但し(1)Aが $C-NO_2$ 又は $C-CN$ でありかつpが0であるとき、 M^1 は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアミノ基、酸素原子、硫黄原子、SO又は SO_2 である。また、(2)N-(1-アダマンチル)メチル-2-クロロ-5-ニトロベンズアミドを除く]で表される化合物又はその塩も、前記式(I)の化合物又はその塩と同様のサイトカイン産生抑制作用を有する。この化合物の望ましい実施の形態を以下に記載する。

[0061] (1)Xが SO_2 であり;Aが $C-NO_2$ であり;Halはハロゲン原子であり; M^1 が置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、

置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアミノ基、酸素原子、硫黄原子、SO又はSO₂であり;R¹はハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアミノ基又は置換されてもよい複素環基であり;Cyはシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基又は複素環基であり;kは0〜3の整数である(但し、Halが塩素原子のとき、(R¹)_kがXに対してオルト位で置換した塩素原子又はメタ位で置換したニトロ基である場合は除く)式(VI)の化合物又はその塩。

(2) M¹がアルキル基であり、kが0である(但し、2-クロロ-5-ニトロ-N-(2-フェノキシエチル)-ベンゼンスルホンアミドは除く)上記(1)の化合物又はその塩。

(3) M¹がアルキル基であり、Cyがシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基又は複素環基(但し、インドリル基、アダマンチル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、テトラヒドロ-2-フラニル基、2-フラニル基及び1, 3-ベンゾジオキソリル-5-イル基を除く)であり、kが0である上記(1)の化合物又はその塩。

(4) XがSO₂であり、AがC-CNである(但し、N-(2-フラニルメチル)-4-アミノ-2-クロロ-5-シアノ-ベンゼンスルホンアミドは除く)式(VI)の化合物又はその塩。

(5) XがSO₂であり、Aが窒素原子である(但し、4-クロロ-N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-3-ピリジンスルホンアミドは除く)式(VI)の化合物又はその塩。

[0062] (6) XがCOであり、AがC-NO₂であり、M¹が置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基又は置換されてもよいシクロアルキル基であり、Cyがシクロアルキル基、アリール基又は複素環基であり、p及びqが0である式(VI)の化合物又はその塩。

(7) Cyがフェニル基又は6員単環式複素環基である上記(6)の化合物又はその塩。

(8) XがCOであり、Aが窒素原子であり、p及びqが0である式(VI)の化合物又はその塩。

(9) XがCOであり、Aが窒素原子であり、M¹が置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基又は置換されてもよい複素環基であり、M²が置換されてもよいアミノ基、酸素原子又は単結合であり、Cyがシクロアルキル基又は複素環基であり、

p及びqが0である式(VI)の化合物又はその塩。

(10) Cyがアダマンチル基又は6員単環式複素環基である上記(9)の化合物又はその塩。

(11) Cyが6員単環式複素環基である上記(9)の化合物又はその塩。

[0063] 前記式(I)及び(VI)の化合物又はそれらの塩は、サイトカイン産生抑制作用を示す化合物であり、例えば以下に列記した免疫機能の異常亢進を伴う疾患の治療薬又は予防薬として有用である。

(1) 蕁麻疹、食物アレルギー、アナフィラキシーショック、好酸球増加症候群、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる少なくとも一種のアレルギー性疾患。

(2) 抗体産生或いは液性免疫が異常に亢進した全身性自己免疫疾患。

(3) 慢性関節リウマチ、I型糖尿病、橋本甲状腺炎、重症筋無力症及び多発性硬化症から選ばれる少なくとも一種の臓器特異的自己免疫疾患。

(4) 臓器移植に伴う拒絶反応。

[0064] 式(I)の化合物は通常、一般的な医薬製剤の形態(例えば、第12改正日本薬局方に規定する方法)で用いられる。この医薬製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤或いは賦形剤を用いて調製される。医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、錠剤、丸剤、散剤、粉剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、液剤、懸濁剤、乳剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)、スプレー、エアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、経皮剤(パッチ剤、マトリクス剤、テープ)等が一例として挙げられる。

[0065] 錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で公知のものを広く使用できる。例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤;水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤;乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステ

アリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤；白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリセリン、デンプン等の保湿剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が例示できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠或いは二重錠、多層錠とすることができる。

[0066] 丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用できる。例えば、ブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤；アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤；ラミナランカンテン等の崩壊剤等が例示できる。

[0067] 坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用できる。例えば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。

[0068] 注射剤として調製される場合には、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましい。これら液剤、乳剤及び懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものを全て使用できる。例えば、水、乳酸水溶液、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖或いはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよい。また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有せしめてもよい。

[0069] 式(I)の化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常全組成物中1〜70重量%、好ましくは5〜50重量%とするのが望ましい態様である。

[0070] 式(I)の化合物の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じた方法で経口的又は非経口的に投与される。

例えば経口的に投与される場合には、錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤等が望ましい態様として挙げられる。非経口的には、局所投与剤、注射剤、経皮剤、経鼻剤、経肺剤、坐剤等の形で投与することができる。注射剤の場合には単独で或いはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更には必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下若しくは腹腔内投与されるのが望ましい態様である。また、坐剤の場合には直腸内投与されるのが望ましい態様である。

- [0071] 式(I)の化合物の投与量は用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分である前記式(I)の化合物の量は1日当たり体重1kg当たり約0.05〜50mgとするのがよく、1回又は数回に分けて投与することができる。また、投与単位形態中に有効成分を1〜1000mg含有せしめるのが望ましい態様である。

実施例

- [0072] 次に本発明に係わる実施例(合成例及び試験例)を記載するが、本発明はこれらに限定されるわけではない。

[0073] 合成例1

N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-2-クロロ-5-ニトロチオベンズアミド (化合物No.1)の合成

N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド410mg及びローソン試薬452mgのトルエン10mL溶液を加熱還流下に一夜攪拌した。反応終了後、放冷、減圧下に溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過除去した後、ろ液を減圧下に濃縮し、得られた粗製物をカラムクロマトグラフィーで精製して融点186-187°CのN-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-2-クロロ-5-ニトロチオベンズアミド(化合物No.1)312mgを得た。

- [0074] 合成例1と同様の方法によって以下の化合物が合成できる。

- ・化合物No.2:N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-2-クロロ-5-ニトロチオベンズアミド (融点186-187°C)
- ・化合物No.3:N-(3-(6-ピペリジノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル

)-2-クロロ-5-ニトロチオベンズアミド (油状物)

・化合物No.4:N-(3-(6-チオモルフォリノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロチオベンズアミド (融点132-133°C)

・化合物No.5:N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェニル)-2-クロロ-5-ニトロチオベンズアミド (融点72-73°C)

・化合物No.6:N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)フェニル)-2-クロロ-5-ニトロチオベンズアミド (融点199-200°C)

・化合物No.7:N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェニル)-2-クロロ-5-ニトロチオベンズアミド (融点183-186°C)

・化合物No.8:N-(3-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロチオベンズアミド (融点102-103°C)

・化合物No.9:N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-2-フルオロ-5-ニトロチオベンズアミド (融点167-168°C)

・化合物No.10:N-(3-(6-イソプロポキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロチオベンズアミド (油状物)

・化合物No.11:N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-2-クロロ-5-ニトロチオベンズアミド (融点193°C)

・化合物No.12:N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロ-5-ニトロチオベンズアミド (融点146-147°C)

・化合物No.13:N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4,6-ジクロロチオニコチンアミド(融点175-176°C)

・化合物No.14:N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-2,3,4-トリフルオロ-5-ニトロチオベンズアミド (融点124-126°C)

・化合物No.15:N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-2-フルオロ-4,5-ジニトロチオベンズアミド (融点167-169°C)

・化合物No.16:N-(3-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロチオベンズアミド (融点130-133°C)

・化合物No.17:N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-3-(1H-ピロ

ール-1-イル)フェニル)-2-クロロ-5-シアノチオベンズアミド (融点229-230°C)

・化合物No.18:N-(3-(4,6-ジメトキシ-2-ピリジニルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロチオベンズアミド (融点119-120°C)

・化合物No.19:N-(4-(4,6-ジメトキシ-2-ピリジニルオキシ)フェニル)-2-クロロ-5-ニトロチオベンズアミド (融点220-222°C)

[0075] 参考合成例1

N-(2-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミドの合成

N-2-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチルフタルイミド600mg及びヒドラジーン水和物85mgの8mLメタノール溶液を約55-60°Cで約6時間攪拌した。放冷後、16mLのエーテルを加え攪拌、不溶物をろ過除去し、ろ液を減圧化に濃縮した。濃縮物を6mLアセトニトリルに溶解し、トリエチルアミン190mg、次いで2-クロロ-5-ニトロベンゾイルクロリド350mgを加え約1時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出、芒硝で乾燥後、減圧下に濃縮して粗製物を得た。粗製物をカラムクロマトグラフィーで精製し、融点126-127°CのN-(2-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド350mgを得た。

[0076] 参考合成例2

N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4-クロロニコチンアミドの合成

4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)アニリン150mg及びトリエチルアミン116mgのテトラヒドロフラン5mL溶液中に、4-クロロニコチン酸クロリド塩酸塩100mgを加え、約50分攪拌後、水を加え析出した結晶をろ取した。ろ取した結晶はエーテルで洗浄した後乾燥して、融点178-180°C(分解)のN-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4-クロロニコチンアミド106mgを得た。

[0077] 前記式(VI)の化合物の具体例を以下の第2表に示す。これらは、参考合成例1及び2並びに前記製法1に準じて製造できる。

[0078] [表5]

第2表

化合物名	物性
N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点181℃
(R)-2-(2-クロロ-5-ニトロベンゾイルアミノ)-2-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)酢酸メチル	融点184-186℃
(S)-2-(2-クロロ-5-ニトロベンゾイルアミノ)-2-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)酢酸メチル	融点184-185℃
N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)シクロヘキシル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点232-233℃
N-(2-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点172-174℃
N-(1-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-4-ピペリジニルメチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点183-184℃
N-(2-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点126-127℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)ベンジル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点169℃
N-(1-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-4-ピペリジニル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点193℃
N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点147℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)ブチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点103℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブテン-1-イル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点157℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブチン-1-イル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点163℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)シクロヘキシルメチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	固形物
N-(3-(1-アダマンチルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点83-85℃
N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブテン-1-イル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点134-138℃
N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブチン-1-イル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点173-176℃
N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)シクロヘキシルメチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点148-151℃
N-(2-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点149-152℃
N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点144-145℃

[0079] [表6]

(第2表つづき)

化合物名	物性
N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)ブチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点114-115℃
N-(1-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-4-ピペリジニルメチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点189-191℃
N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点140-142℃
N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)ベンジル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点170-174℃
N-(2-(6-モルフォリノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点190-193℃
cis-N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブテン-1-イル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点142-146℃
N-(3-(6-(4-メチルピペラジノ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点128-130℃
N-(2-(2-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エトキシ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点79-82℃
N-(2-(6-(4-メチルピペラジノ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点126-128℃
N-(3-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点126-128℃
N-(2-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点126-128℃
N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルスルフィニル)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点133-137℃
N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルスルホニル)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点140-142℃
N-(3-(6-モルフォリノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点155-156℃
N-(4-(6-モルフォリノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)ブチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点132-136℃
N-(4-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)ブチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点106-107℃
N-(4-(6-(4-メチルピペラジノ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)ブチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点146-148℃
N-(2-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点210-212℃
N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点137-138℃
N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)ブチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点150-152℃

[0080] [表7]

(第2表つづき)

化合物名	物性
N-(2-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチルアミノカルボニルメチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点167-169℃
N-(2-(2-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチルチオ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点97-98℃
N-(2-(2-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチルスルフィニル)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点118-120℃
N-(2-(2-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチルスルホニル)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点104-107℃
N-(3-(2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェノキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点141-143℃
N-(3-(6-アミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点110-113℃
N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点133-135℃
N-(3-(6-メチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点154-157℃
N-(2-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点161-163℃
N-(3-(6-メトキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点115-117℃
N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点131-132℃
N-(2-(6-メトキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点137-139℃
N-(5-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)ペンチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点102-103℃
N-(3-(6-(2-プロピルアミノ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点111-113℃
N-(3-(6-(1-ブチルアミノ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点91-93℃
N-(3-(6-アセチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点153-154℃
N-(4-(6-メトキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)ブチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点117-120℃
N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)ブチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点136-137℃
N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-4,5-ジニトロベンズアミド	融点159℃
N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-アミノ-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点175-178℃

[0081] [表8]

(第2表つづき)

化合物名	物性
N-(3-(6-フェニルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	非晶質固形物
N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点143-144℃
N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点93-94℃
N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点82-84℃
N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点65-69℃
N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-4-メチルアミノ-5-ニトロベンズアミド	融点156-158℃
N-(3-(3-トリフルオロメチル-2-ピリジルスルフィニルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点100-102℃
N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点126-127℃
N-(3-(6-メトキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点96-98℃
N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点46-50℃
N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点132-134℃
N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点80-81℃
N-(3-(6-エトキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点58-60℃
N-(3-(6-イソプロポキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4-クロロニコチンアミド	融点178-180℃ (分解)
N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4-クロロニコチンアミド	融点217-218℃ (分解)
N-(4-(1-アダマンチル)-2-メチルフェニル)-4-クロロニコチンアミド	非晶質固形物

(第2表つづき)

化合物名	物性
N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点86-87℃
N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)ブチル)-4-クロロニコチンアミド	融点118-119℃
N-(3-(2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェノキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点140-143℃
N-(3-(6-メチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点117-118℃
N-(3-(6-アミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点101-102℃
N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点112-113℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-2,4-ジクロロニコチンアミド	融点226-227℃
N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2,4-ジクロロニコチンアミド	融点96℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-2,4-ジクロロ-6-メチルニコチンアミド	融点210-213℃
N-(5-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)ペンチル)-4-クロロニコチンアミド	融点60-61℃
N-(3-(6-アセチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点140-142℃
N-(3-(6-(1-ブチルアミノ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点82-83℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4-クロロ-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミド	融点85-88℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4,6-ジクロロニコチンアミド	融点209-211℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4,6-ジクロロ-5-メチルニコチンアミド	融点184℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4-クロロキノリン-3-カルボキシアミド	融点216℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4-クロロ-2,6-ジメチルニコチンアミド	融点221-223℃
N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4,6-ジクロロニコチンアミド	融点96-97℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4-クロロニコチンアミド-1-オキシド	融点218-219℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-3-メチルフェニル)-4-クロロニコチンアミド	融点167-170℃ (分解)

[0083] [表10]

(第2表つづき)

化合物名	物性
N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェニル)-4-クロロニコチンアミド	融点186-190℃ (分解)
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)フェニル)-4-クロロニコチンアミド	融点180-182℃ (分解)
N-(4-(3,5-ジクロロ-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4-クロロニコチンアミド	融点165-168℃ (分解)
N-(2-(2-アダマンチルオキシ)-5-ピリジル)-4-クロロニコチンアミド	非晶質固形物
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-3,5-ジメチルフェニル)-4-クロロニコチンアミド	融点188-192℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-3-(1-ピロリル)フェニル)-4-クロロニコチンアミド	融点138-140℃
N-(4-(1-アダマンチルオキシ)フェニル)-4-クロロニコチンアミド	融点85-88℃
N-(3-(5-ブromo-2-ピリミジニルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点178-180℃
N-(3-(5-ブromo-2-ピリミジニルアミノ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点157-159℃
N-(3-(4-トリフルオロメチル-2-ピリミジニルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点141-143℃
cis-N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブテン-1-イル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点102-103℃
cis-N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブテン-1-イル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点103-104℃
N-(4-(1-アダマンチルアミノ)フェニル)-4-クロロニコチンアミド	融点138-140℃
N-(3-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点80-82℃
N-(3-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2,4-ジクロロ-5-ニトロベンズアミド	融点126-127℃
N-(3-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-シアノベンズアミド	融点112-133℃
N-(3-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点107℃
N-(3-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-4-アミノ-5-ニトロベンズアミド	融点162-163℃
N-(3-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-4-メトキシ-5-ニトロベンズアミド	融点133-134℃
N-(3-(6-(1-ピロリジノ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点114-115℃

[0084] [表11]

(第2表つづき)

化合物名	物性
N-(3-(6-(1H-ピロール-1-イル)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点115-118℃
N-(3-(6-(1-ピロリジノ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点150-151℃
N-(3-(6-(1H-ピロール-1-イル)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点118-120℃
N-(3-(6-(1-ピロリジノ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-シアノベンズアミド	融点145-147℃
N-(3-(6-(1H-ピロール-1-イル)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-シアノベンズアミド	融点157-159℃
N-(3-(6-(1-ピロリジノ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点106-107℃
N-(3-(6-(1H-ピロール-1-イル)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点112-113℃
N-(3-(4-トリフルオロメチル-2-ピリミジニルアミノ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点110-111℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブチン-1-イル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点151-154℃
N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブチン-1-イル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点146-149℃
N-(4-(4,6-ビストリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4-クロロニコチンアミド	融点207-216℃ (分解)
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェニル)-4-クロロニコチンアミド	融点178-179℃
N-(3-(3-(1H-ピロール-1-イル)-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点140-143℃
N-(3-(3-(1H-ピロール-1-イル)-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点108℃
N-(3-(3-(1H-ピロール-1-イル)-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-シアノベンズアミド	融点158-159℃
N-(3-(3-(1H-ピロール-1-イル)-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点121-122℃
N-(3,5,6-トリフルオロ-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点121℃
N-(3,5,6-トリフルオロ-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点81-82℃
N-(3,5,6-トリフルオロ-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-シアノベンズアミド	融点121-122℃
N-(3,5,6-トリフルオロ-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点103-105℃

[0085] [表12]

(第2表つづき)

化合物名	物性
N-(3-(3,6-ジクロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点172-174℃
N-(3-(3,6-ジクロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点115-117℃
N-(3-(6-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点108-111℃
N-(3-(6-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点86-87℃
N-(3-(6-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
N-(3-(6-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
N-(3-(3,6-ジクロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点145-147℃
N-(3-(5-クロロ-3-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点151-152℃
N-(3-(5-クロロ-3-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点105-107℃
N-(3-(3,6-ジクロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点133-135℃
N-(3-(6-イソプロポキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-シアノベンズアミド	融点55-56℃
N-(3-(6-(1-プロピルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
N-(3-(6-(1-ブチルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
N-(3-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点126-127℃
N-(3-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点99℃
N-(3-フェノキシプロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点114-115℃
N-(3-フェノキシプロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点74-76℃
N-(3-フェニルチオプロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点113℃
N-(3-フェニルチオプロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点71-72℃
N-(3-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点115℃

[0086] [表13]

(第2表つづき)

化合物名	物性
N-(3-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点104-105℃
N-(3-(6-チオモルフォリノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点132-134℃
N-(3-(6-チオモルフォリノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点128-130℃
N-(3-(6-チオモルフォリノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-シアノベンズアミド	融点143-144℃
N-(3-(6-チオモルフォリノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点113-115℃
N-(3-(6-ピペリジノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点142-144℃
N-(3-(6-ピペリジノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点99-100℃
N-(3-(6-ピペリジノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-シアノベンズアミド	融点129-130℃
N-(3-(6-ピペリジノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4-クロロニコチンアミド	融点88-90℃
N-(3-(5-クロロ-3-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点141-143℃
N-(3-(5-クロロ-3-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点100-102℃
N-(3-(4,5-ビストリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点130-131℃
N-(3-(4,5-ビストリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点78-80℃
N-(3-(4,5-ビストリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点117-120℃
N-(3-(4,5-ビストリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点140-143℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)フェニル)-4,6-ジクロロニコチンアミド	融点188-191℃
N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4,6-ジクロロニコチンアミド	融点208-210℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-4,6-ジクロロニコチンアミド	融点171-173℃
N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-4,6-ジクロロニコチンアミド	融点203-204℃
N-(3-(8-キノリニルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点143-145℃

[0087] [表14]

(第2表つづき)

化合物名	物性
N-(4-(4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニルオキシ)-2-ブチン-1-イル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点149-151℃
N-(3-(2-キノリニルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点128-129℃
N-(3-(8-キノリニルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点123-126℃
N-(3-(2-チアゾリルチオ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点82-83℃
N-(3-(1-メチル-5-テトラゾリルチオ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	非晶質固形物
N-(3-(3,5-ジクロロ-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点130-132℃
N-(3-(3,5-ジクロロ-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点130-132℃
N-(3-(5-プロモ-2-ピリミジニルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点145-146℃
N-(3-(5-プロモ-2-ピリミジニルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点133-135℃
N-(3-(2-ピリミジニルチオ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点97-98℃
N-(3-(2-ピリミジニルチオ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点105-106℃
N-(4-(3,5-ビストリフルオロメチルフェノキシ)-2-ブチン-1-イル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点98-99℃
N-(3-(2-ピリミジニルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点112-113℃
N-(4-(4-フェニルチアゾール-2-イルチオ)-2-ブチン-1-イル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	非晶質固形物
N-(3-(2-ピリミジニルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点170-172℃
N-(3-(2-ベンゾチアゾリルチオ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点120-121℃
N-(3-(2-ベンゾチアゾリルチオ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点67-68℃
N-(3-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	油状物
N-(3-(6-(1-ピロリジノ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	油状物
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)シクロヘキシル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点177-178℃

[0088] [表15]

(第2表つづき)

化合物名	物性
N-(3-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点155℃
N-(3-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点116-117℃
N-(3-(3-トリフルオロメチルフェニルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点92-93℃
N-(3-(3-トリフルオロメチルフェニルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点75℃
N-(3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点154-155℃
N-(3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点123-124℃
N-(3-(3,4-ジクロロフェニルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点121℃
N-(3-(3,4-ジクロロフェニルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点134-135℃
N-(3-(6-(2,2,2-トリフルオロエチルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点107-108℃
N-(3-(6-(2,2,2-トリフルオロエチルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点106-107℃
N-(3-(6-イソプロポキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点73-74℃
N-(3-(6-エトキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点55-56℃
N-(3-(6-(1-プロピルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点105-106℃
N-(3-(6-(1-ブチルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点92-93℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブチン-1-イル)-4,6-ジクロロニコチンアミド	融点166-167℃
cis-N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブテン-1-イル)-4,6-ジクロロニコチンアミド	融点119-120℃
N-(4-(2,6-ジメトキシ-4-ピリミジニルオキシ)-2-ブチン-1-イル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点167-169℃
N-(3-(3,5-ビストリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点146-149℃
N-(3-(3,5-ビストリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点117-118℃
N-(3-(2,6-ビストリフルオロメチル-4-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点134-135℃

[0089] [表16]

(第2表つづき)

化合物名	物性
N-(3-(2,6-ビストリフルオロメチル-4-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点87-89℃
N-(3-(3,5-ジクロロ-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点125-127℃
N-(3-(3,5-ジクロロ-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点133-135℃
N-(3-(6-(2-メトキシエチルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点105-106℃
N-(3-(6-(2-メトキシエチルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点84-88℃
N-(3-(6-(2,2-ジメトキシエチルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点97-99℃
N-(3-(6-(2,2-ジメトキシエチルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点66-68℃
N-(3-(1-メチル-5-テトラゾリルチオ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点104-107℃
N-(3-(1-ベンゾトリアゾリルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点116-118℃
N-(3-(4-エトキシカルボニルフェニルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点118-119℃
N-(3-(4-エトキシカルボニル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点154-155℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-3-メチルフェニル)-4,6-ジクロロニコチンアミド	融点196-198℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルメトキシ)フェニル)-4,6-ジクロロニコチンアミド	融点171-173℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)フェニル)-4,6-ジクロロニコチンアミド	融点213-215℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブチン-1-イル)-4-アミノ-2,3-ジフルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点178-180℃
cis-N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブテン-1-イル)-4-アミノ-2,3-ジフルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点103-105℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-3-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-4,6-ジクロロニコチンアミド	融点171-172℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4,6-ジプロモニコチンアミド	融点220-222℃
cis-N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブテン-1-イル)-2,3,4-トリフルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点88-89℃
N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブチン-1-イル)-2,3,4-トリフルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点132℃

(第2表つづき)

化合物名	物性
cis-N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブテン-1-イル)-4,6-ジクロロニコチンアミド	融点119℃
N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブチン-1-イル)-4,6-ジクロロニコチンアミド	融点147-148℃
cis-N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブテン-1-イル)-2-クロロ-4,5-ジニトロベンズアミド	融点94-96℃
N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブチン-1-イル)-2-クロロ-4,5-ジニトロベンズアミド	融点174℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)ブチル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点99-100℃
N-(2-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジルオキシ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点121-122℃
N-(2-(3-トリフルオロメチルベンジルオキシ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点52-53℃
N-(2-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点123-124℃
N-(2-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点133-134℃
cis-N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブテン-1-イル)-4-アミノ-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点150-152℃
N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブチン-1-イル)-4-アミノ-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点183-184℃
N-(3-(6-プロポキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点78-81℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブチン-1-イル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点104-105℃
cis-N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブテン-1-イル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点101-102℃
cis-N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブテン-1-イル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点89℃
N-(4-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブチン-1-イル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点106-107℃
N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点83-84℃
N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点132℃
N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点85℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-3-メチルフェニル)-4,6-ジブromoニコチンアミド	融点198-199℃

(第2表つづき)

化合物名	物性
N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点58-60℃
N-(3-(6-フルフリルオキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点92-93℃
N-(3-(6-エトキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点58-60℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-3-(1-ピロリル)フェニル)-4,6-ジブロモニコチンアミド	融点164℃
N-(3-(6-(2,2-ジメトキシエチルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点86-88℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)ブチル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点114℃
N-(3-(6-(2-メトキシエチルオキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点60-61℃
N-(2-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点109-112℃
N-(2-(2-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)エチルチオ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点72℃
N-(2-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)エチル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点159℃
N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4,6-ジクロロニコチンアミド	融点181-183℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブチン-1-イル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点122-123℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブチン-1-イル)-2-フルオロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点123-126℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェニル)-4-クロロニコチンスルホンアミド	融点214-217℃
N-(4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-ブチン-1-イル)-4-クロロニコチンスルホンアミド	融点136℃
N-(3-(3-ジメチルアミノ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点122-123℃
N-(3-(3-ジメチルアミノ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点90-91℃
N-(3-(3-ピペリジノ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点79-83℃
N-(3-(3-ピペリジノ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点93-96℃
N-(3-(3-ジメチルアミノ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	油状物

(第2表つづき)

化合物名	物性
N-(3-(3-ジメチルアミノ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
N-(3-(3-ピペリジノ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
N-(3-(3-ピペリジノ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
N-(3-(6-(1-ピロリジニル)-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-4,6-ジクロロニコチンアミド	融点124-127℃
N-(3-(3-シクロヘキシルカルボニルアミノ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点207-210℃
N-(3-(3-シクロヘキシルカルボニルアミノ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点174-176℃
N-(4-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)ブチル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点123-124℃
N-(3-(6-メチルチオ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点106-108℃
N-(4-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)ブチル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点113-114℃
N-(3-(6-メチルチオ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点90-91℃
N-(3-(3-シクロヘキシルカルボニルアミノ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点186-187℃
N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点134-135℃
N-(4-(6-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルチオ)ブチル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点88-90℃
N-(6-(3,5-ジメチルフェノキシ)-3-ピリジル)-4-クロロニコチンアミド	非晶質固形物
N-(2-(3,5-ビストリフルオロメチルフェノキシ)-3-ピリジル)-4-クロロニコチンアミド	非晶質固形物
N-(3-(6-イソプロトキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点97-98℃
N-(3-(6-イソプロトキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
N-(3-(6-テトラヒドロフルフリルオキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
N-(3-(6-テトラヒドロフルフリルオキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
N-(3-(6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点84-86℃

(第2表つづき)

化合物名	物性
N-(3-(6-シクロペンチルオキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点80-81℃
N-(3-(6-シクロペンチルオキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
N-(3-(6-シクロペンチルメトキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点90-93℃
N-(3-(6-シクロペンチルメトキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
N-(3-(6-フルフリルオキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点137-138℃
N-(3-(6-フルフリルオキシ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点109-111℃
N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点106-107℃
N-(3-(6-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	油状物
N-(3-(4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点142-146℃
N-(3-(1,3-ジメチル-5-ピラゾリルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
N-(3-(2-オキソ-2H-クロメン-4-イルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点185-187℃
1-(3-(2-クロロ-4-ニトロ-ベンゾイルアミノ)プロピル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチル	融点64-68℃
N-(3-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニルチオ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点138-140℃
N-(3-インドール-1-イルプロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点103-106℃
N-(3-ベンゾイミダゾール-1-イルプロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
N-(3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点96-98℃
N-(3-(4-メトキシピリミジン-2-イルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点85-88℃
N-(3-ピロール-1-イルプロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点97-98℃
N-(3-ベンゾキサゾール-2-イルチオプロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点89-90℃
N-(3-(ピラジン-2-イルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点124-125℃

[0094] [表21]

(第2表つづき)

化合物名	物性
N-(3-(ピラジン-2-イルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点106-107℃
N-(3-(2-オキソ-ベンゾチアゾール-3-イル)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点167-169℃
N-(3-(2-オキソ-ベンゾチアゾール-3-イル)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点150-152℃
N-(3-(4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点176-178℃
N-(3-(ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点142-143℃
N-(3-(ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)プロピル)-2-フルオロ-5-ニトロベンズアミド	融点97-98℃
N-(3-(ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点163-165℃
N-(3-(1-tert-ブチル-5-クロロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	油状物
N-(3-(1-tert-ブチル-5-クロロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イルアミノ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点80-82℃
N-(3-(3,5-ジクロロ-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点97-98℃
N-(3-(ベンゾチアゾール-2-イルチオプロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点116-117℃
N-(3-(5-クロロ-3-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点75-76℃
N-(3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点86-88℃
N-(3-(4,5-ビストリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点95-96℃
N-(3-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェノキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点108-110℃
N-(3-(3,5,6-トリフルオロ-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点104-106℃
N-(3-(2-トリフルオロメチル-4-シアノフェノキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点98-99℃
N-(3-(4-フェニル-チアゾール-2-イルチオ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点141-143℃
N-(3-(3-ピペリジノ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点88-90℃
N-(3-(3-ジメチルアミノ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点95-96℃

[0095] [表22]

(第2表つづき)

化合物名	物性
N-(3-(4-フェニル-チアゾール-2-イルチオ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点97-98℃
N-(3-(5-クロロ-ベンゾチアゾール-2-イルチオプロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	融点168-170℃
N-(3-(3-モルフォリノ-2-ピリジルオキシ)プロピル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点119-120℃
N-(4-(3-ジメチルアミノ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-プチン-1-イル)-2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド	融点75-78℃

[0096] 試験例1(IL-5産生抑制作用の評価試験)

マウス脾臓細胞を抗マウスCD3抗体及びIL-2を処理することによりサイトカイン産生を誘発した。このサイトカイン産生系に供試化合物を添加しその抑制作用を評価した。即ち、ホウ酸緩衝生理食塩溶液(pH8.5)にて10-20 $\mu\text{g/ml}$ に調製した抗マウスCD3抗体を96穴細胞培養プレートに50 μl /穴ずつ分注し、4℃で18時間放置した。未反応液を除去し、ハンス緩衝液で1回洗浄後、10%牛胎児血清(FCS)含有RPMI液で10ng/mlに調製したIL-2を50 μl /穴ずつ分注した。陰性対照群では抗CD3抗体及びIL-2を除いて溶液のみを処理した。続いて、供試化合物希釈液(濃度10ppm)を50 μl /穴ずつ分注し、これにBalb/cマウス(雌、7-10週齢)の脾臓から調製した 1×10^7 個/mlの細胞懸濁液を100 μl /穴ずつ分注した。インキュベーター内(37℃、5%炭酸ガス)にて培養40-48時間後、培養上清を回収し、ELISA法にてサイトカイン産生量を測定した。

[0097] サイトカインとしてインターロイキン5(IL-5)を、以下に示すELISA法にて行った。

まず、1次抗体として、ラット抗マウスIL-5抗体(エンドジェン、CodeNo. MM-550C)を炭酸緩衝液(pH9.5)にて1 $\mu\text{g/ml}$ に希釈し、50 μl /穴ずつ96ウェルプレート(IWAKI、CodeNo. 3860-096)にまき、一晚(16-24時間)4℃にてコートした。その後、プレートは、10%FCS含有リン酸緩衝生理食塩水pH7.2(ブロッキングバッファ)にて37℃で2時間ブロッキングした(250 μl /穴)。プレートを0.05%Tween20(ナカライテスク、CodeNo. 281-51)を含むPBS(洗浄用バッファ)を用いて4回洗浄し、培養上清希釈液を50 μl /穴ずつまき、室温にて1時間インキュベートした。検量線作成のため、リコンビナントマウスIL-5(R&Dシステムズ、CodeNo. 405-ML

)を使用した。プレートを洗浄用バッファを用いて4回洗浄し、二次抗体としてビオチン標識ラット抗マウスIL-5抗体(ファーマンジェン、CodeNo. 18062D)を0.05% Tween20含有ブロッキングバッファにて0.5 μ g/mlに希釈したものを加え(50 μ l/穴)、室温にて1時間インキュベートした。プレートを洗浄バッファにて4回洗浄後、ストレプトアビジン標識ペルオキシダーゼ(プロザイム、CodeNo. CJ30H001)を0.05% Tween20含有ブロッキングバッファにて800倍希釈したものを加え(50 μ l/穴)、室温、15分間反応した。プレートを洗浄バッファにて4回洗浄し、TNB基質溶液(シグマ、CodeNo. T-8665)100 μ l/穴を加えて10-20分間発色させた。1M硫酸溶液を100 μ l/穴を加えて反応を停止後、マイクロプレートリーダー(スペクトラマックス、和光純薬工業)を用いて(波長450nm)吸光度を測定した。実験は、デュプリケートで行い、サイトカイン産生量の平均値を求め、以下の式にて抑制率(%)を求めた。

$$\text{抑制率(\%)} = \{1 - (T - N) / (P - N)\} \times 100$$

ここで、T: 供試化合物処理群の平均値、N: 陰性対照群の平均値、P: 陽性対照群の平均値を表す。

[0098] その結果、化合物No. 1-19並びに第2表中の化合物は、各々50%以上のサイトカイン産生抑制活性が見られた。

[0099] 試験例2 (IFN- γ 産生抑制作用の評価試験)

試験例1と同様の方法でマウス脾臓細胞培養上清中のIFN- γ の定量を1次抗体としてラット抗マウスIFN- γ 抗体(ファーマンジェン、CodeNo. 18181D)、二次抗体としてビオチン標識ラット抗マウスIFN- γ 抗体(ファーマンジェン、CodeNo. 18112D)を用いて行う。検量線作成のため、リコンビナントマウスIFN- γ (ジェンザイム、CodeNo. 3485)を使用する。その結果、得られるIFN- γ 産生抑制率(%)を見ると、本発明化合物がIFN- γ 抑制作用をもつことが判る。

[0100] 試験例3 (マウスでの抗原(OVA)誘発サイトカイン産生における薬効評価試験)

BALB/cマウス(日本エスエルシーより購入、雄、5-8週齢)の腹腔内(又は皮下)にアラムアジュバント(硫酸アルミニウムカリウム、ナカライテスク社製No. 017-27)2mgと共に調製したオブアルブミン(OVA) (SIGMA社製No. A-5503)2 μ g/

匹を免疫する。その10～14日後、再度同様にOVA1 μg /アラム2mgを腹腔内(又は皮下)に免疫する。2回目の免疫の4日後、5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のOVA生理食塩液0.2mlをマウスの腹腔内に投与しサイトカイン産生および好酸球浸潤を惹起する。更に6時間後にマウスを炭酸ガスにて安楽死させ、pH7.2の0.01Mリン酸緩衝生理食塩水(PBS)2mlを腹腔内に注入し、腹部をよく揉んだ後、腹腔内液を回収する。回収液を冷却小型遠心機10,000rpm、4℃、10分間遠心後、上清を回収し測定時まで-80℃にて冷凍保存する。IL-5およびINF- γ 濃度は、試験例1および試験例2と同様のELISA法により測定する。供試化合物は、最終誘発のOVA腹腔内投与1時間前に皮下又は、経口投与する。薬効評価は、溶媒対照と比較した抑制率(%)で表わす。その結果、本発明化合物が薬効をもつことがわかる。

[0101] 試験例4(マウスでの抗原(OVA)誘発好酸球浸潤に対する薬効評価試験)

試験例3と同様の方法に従い、OVAによる最終誘発24時間後の腹腔内液を回収した後、測定時まで-80℃にて冷凍保存する。腹腔内回収液中の好酸球数の評価は、Journal of Immunological Methods、Vol.83、209-215頁、1985年のStrathらの方法を参考に一部改変し、Eosinophil peroxidase (EPO)活性を測定することにより行う。即ち、3mM-o-phenylenediamine、0.1% TritonX-100、8.8mM-hydrogen peroxide含有の0.05M-Tris-HCL (pH8.0)の基質緩衝液0.1mLにPBS希釈試料液0.05mLを添加し、室温にて30分間反応後、4M-硫酸溶液を0.05mL添加し酵素反応を停止する。492nmの測定波長にてマイクロプレートリーダーにて吸光度A1を測定する。更にEPO阻害剤である10mM-3-amino-1,2,4-triazol (AMT)を含む上記の基質緩衝液にて同様の操作を併行して行い吸光度A2を測定し、好酸球に由来する吸光度(A1-A2)を求める。供試化合物は、最終誘発のOVA腹腔内投与1時間前に皮下又は、経口投与する。薬効評価は、溶媒対照と比較した抑制率(%)で表わす。その結果、本発明化合物が薬効をもつことがわかる。

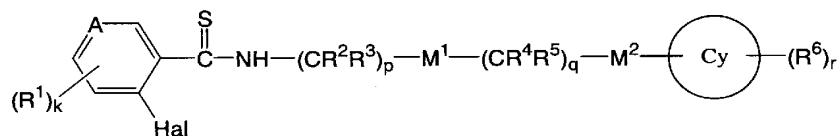
なお、本出願の優先権主張の基礎となる日本特許願2004-040444号(2003年2月17日に日本特許庁に出願)の全明細書の内容をここに引用し、本発明の明細書

の開示として、取り入れるものである。

請求の範囲

[1] 式(I):

[化1]

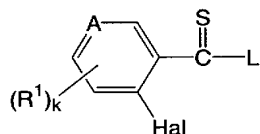


[式中、Aは窒素原子、N-オキシド、C-NO₂又はC-CNであり;Halはハロゲン原子であり;M¹は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいアミノ基、酸素原子、硫黄原子、SO又はSO₂であり;M²は置換されてもよいアミノ基、酸素原子、硫黄原子又は単結合であり;R¹はハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアミノ基又は置換されてもよい複素環基であり;R²、R³、R⁴及びR⁵はそれぞれ独立に水素原子、置換されてもよいアルキル基、シアノ基又はアルキルオキシカルボニル基であり;R⁶はハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいアミノ基又はB-Q基(Bはカルボニル基、カルボニルオキシ基、オキシカルボニル基、酸素原子、硫黄原子、SO又はSO₂であり;Qは水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基又は置換されてもよいアミノ基である)であり;Cyはシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基又は複素環基であり;k、p及びqはそれぞれ独立に0～3の整数であり;rは0～5の整数である]で表されるチオアミド系化合物又はその塩。

[2] 前記p及びqが0である請求項1に記載の化合物又はその塩。

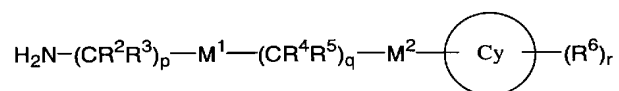
- [3] 請求項1に記載の化合物又はその塩を有効成分として含有するサイトカイン産生抑制剤。
- [4] サイトカインがTh1タイプサイトカインである請求項3に記載のサイトカイン産生抑制剤。
- [5] サイトカインがインターフェロン γ である請求項3に記載のサイトカイン産生抑制剤。
- [6] サイトカインがTh2タイプサイトカインである請求項3に記載のサイトカイン産生抑制剤。
- [7] サイトカインがインターロイキン5である請求項3に記載のサイトカイン産生抑制剤。
- [8] 請求項1に記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する免疫機能の異常亢進を伴う疾患に対する治療又は予防薬。
- [9] 免疫機能の異常亢進を伴う疾患が、蕁麻疹、食物アレルギー、アナフィラキシーショック、好酸球増加症候群、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎及びアトピー性皮膚炎から選ばれる少なくとも一種のアレルギー性疾患である請求項8に記載の治療又は予防薬。
- [10] 免疫機能の異常亢進を伴う疾患が、全身性自己免疫疾患である請求項8に記載の治療又は予防薬。
- [11] 免疫機能の異常亢進を伴う疾患が、慢性関節リウマチ、I型糖尿病、橋本甲状腺炎、重症筋無力症及び多発性硬化症から選ばれる少なくとも一種の臓器特異的自己免疫疾患である請求項8に記載の治療又は予防薬。
- [12] 請求項1に記載の化合物又はその塩の製造方法であって、式(II)：

[化2]



(式中、A、R¹、Hal及びkは前記請求項1の定義通りであり、Lは脱離基である)で表される化合物と、式(III)：

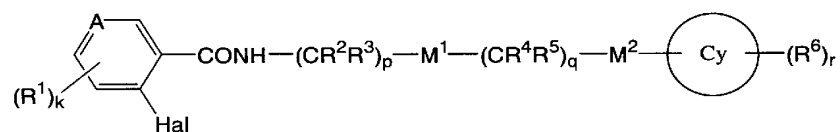
[化3]



(式中、 M^1 、 M^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Cy、p、q及びrは前記請求項1の定義通りである)で表される化合物とを反応させる方法。

[13] 請求項1に記載の化合物又はその塩の製造方法であって、式(IV)：

[化4]



(式中、A、 R^1 、Hal、k、 M^1 、 M^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Cy、p、q及びrは前記請求項1の定義通りである)で表される化合物と、チオカルボニル化剤とを反応させる方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002348

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07C327/48, A61K31/166, 31/235, 31/275, 31/41, 31/4164, 31/4192, 31/426, 31/428, 31/44, 31/4409, 31/4412, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/455, 31/47, 31/4709, 31/4965, 31/505, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07C327/48, A61K31/166, 31/235, 31/275, 31/41, 31/4164, 31/4192, 31/426, 31/428, 31/44, 31/4409, 31/4412, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/455, 31/47, 31/4709, 31/4965, 31/505, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2003-506466 A (AVENTIS CROPSCIENCE GMBH), 18 February, 2003 (18.02.03), Pages 4 to 8 & WO 01/811966 A1 & EP 1204322 A1 & US 6630495 B1	1-2, 12-13
X	JP 2002-503723 A (AVENTIS CROPSCIENCE S.A.), 05 February, 2002 (05.02.02), Pages 5 to 9, 36 to 38 & WO 99/42447 A1 & EP 1056723 A1 & US 6503933 B1	1-2, 12-13
X	JP 9-176100 A (Ube Industries, Ltd.), 08 July, 1997 (08.07.97), Pages 5 to 11 & WO 97/15551 A1 & EP 866056 A1 & US 5977410 A	1-2, 12-13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 06 May, 2005 (06.05.05)		Date of mailing of the international search report 24 May, 2005 (24.05.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002348

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 52-100476 A (F. Hoffmann-La Roche & Co., AG.), 23 August, 1977 (23.08.77), Claims & GB 1512194 A	1-2, 12-13
X	Kakuzo ISAGAWA, et al., "N-(Chlorbenzoyl Amino Alkyl) Piperidine Rui Oyobi N-(Chlorthiobenzoyl Amino Alkyl) Piperidine rui no Gosei, Nihon Kagaku Zasshi, 1969 Nen, Vol.90, No.10, pages 1051 to 1053	1-2, 12-13
A	JP 2002-338537 A (Mitsubishi Pharma Corp.), 27 November, 2002 (27.11.02), Pages 4 to 8 (Family: none)	3-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002348

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/5377, 31/541, A61P3/10,5/14, 11/02, 11/06, 17/00, 17/04,
19/02, 21/04, 25/00, 27/14, 29/00, 37/02, 37/08, 43/00,
A61k31/353, 31/437, 31/423, 31/4184, 31/216, 31/18, 31/517,
31/50, 31/443, C07D209/14, 207/14, 213/64, 213/68, 213/69,
213/70, 213/71, 213/73, 213/74, 213/75, 213/79, 213/82,
213/83, 213/89, 215/20, 215/22, 215/26, 231/42, 233/42,
235/08, 237/16, 239/34, 239/38, 239/42, 239/52, 239/60,
239/88, 241/18, 249/20, 257/04, 263/58, 277/20, 277/36,
277/74, 311/46, 401/04, 401/12, 401/14, 405/12, 471/04

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/5377, 31/541, A61P3/10,5/14, 11/02, 11/06, 17/00, 17/04,
19/02, 21/04, 25/00, 27/14, 29/00, 37/02, 37/08, 43/00,
A61k31/353, 31/437, 31/423, 31/4184, 31/216, 31/18, 31/517,
31/50, 31/443, C07D209/14, 207/14, 213/64, 213/68, 213/69,
213/70, 213/71, 213/73, 213/74, 213/75, 213/79, 213/82,
213/83, 213/89, 215/20, 215/22, 215/26, 231/42, 233/42,
235/08, 237/16, 239/34, 239/38, 239/42, 239/52, 239/60,
239/88, 241/18, 249/20, 257/04, 263/58, 277/20, 277/36,
277/74, 311/46, 401/04, 401/12, 401/14, 405/12, 471/04

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07C327/48, A61K31/166, 31/235, 31/275, 31/41, 31/4164, 31/4192, 31/426, 31/428, 31/44, 31/4409, 31/4412, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/455, 31/47, 31/4709, 31/4965, 31/505, 31/5377, 31/541, A61P3/10, 5/14, 11/02, 11/06, 17/00, 17/04, 19/02, 21/04, 25/00, 27/14, 29/00, 37/02, 37/08, 43/00,

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07C327/48, A61K31/166, 31/235, 31/275, 31/41, 31/4164, 31/4192, 31/426, 31/428, 31/44, 31/4409, 31/4412, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/455, 31/47, 31/4709, 31/4965, 31/505, 31/5377, 31/541, A61P3/10, 5/14, 11/02, 11/06, 17/00, 17/04, 19/02, 21/04, 25/00, 27/14, 29/00, 37/02, 37/08, 43/00,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2003-506466 A (アベンティス クロップサイエンス ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 2003.02.18 第4-8頁 & WO 01/11966 A1 & EP 1204322 A1 & US 6630495 B1	1-2, 12-13
X	JP 2002-503723 A (アベンティス・クロップサイエンス・ユー・ケイ・リミテッド) 2002.02.05 第5-9, 36-38頁 & WO 99/42447 A1 & EP 1056723 A1 & US 6503933 B1	1-2, 12-13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.05.2005

国際調査報告の発送日

24.5.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

前田 憲彦

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4H

8318

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 9-176100 A(宇部興産株式会社)1997.07.08 第5-11頁 & WO 97/15551 A1 & EP 866056 A1 & US 5977410 A	1-2, 12-13
X	JP 52-100476 A(エフ・ホフマン・ラ・ロッシュ・ウント・カンパニ ー・アクチェンゲゼルシャフト)1977.08.23 特許請求の範囲 & GB 1512194 A	1-2, 12-13
X	去来川寛三他, N- (クロルベンゾイルアミノアルキル) ピペリジ ン類およびN- (クロルチオベンゾイルアミノアルキル) ピペリジ ン類の合成, 日本化学雑誌, 1969年, 第90巻, 第10号, p. 1051-1053	1-2, 12-13
A	JP 2002-338537 A(三菱ウェルファーマ株式会社)2002.11.27 第4-8頁 (ファミリーなし)	3-11

発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

A61K31/353, 31/437, 31/423, 31/4184, 31/216, 31/18, 31/517, 31/50, 31/443, C07D209/14, 207/14, 213/64, 213/68, 213/69, 213/70, 213/71, 213/73, 213/74, 213/75, 213/79, 213/82, 213/83, 213/89, 215/20, 215/22, 215/26, 231/42, 233/42, 235/08, 237/16, 239/34, 239/38, 239/42, 239/52, 239/60, 239/88, 241/18, 249/20, 257/04, 263/58, 277/20, 277/36, 277/74, 311/46, 401/04, 401/12, 401/14, 405/12, 471/04

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

A61K31/353, 31/437, 31/423, 31/4184, 31/216, 31/18, 31/517, 31/50, 31/443, C07D209/14, 207/14, 213/64, 213/68, 213/69, 213/70, 213/71, 213/73, 213/74, 213/75, 213/79, 213/82, 213/83, 213/89, 215/20, 215/22, 215/26, 231/42, 233/42, 235/08, 237/16, 239/34, 239/38, 239/42, 239/52, 239/60, 239/88, 241/18, 249/20, 257/04, 263/58, 277/20, 277/36, 277/74, 311/46, 401/04, 401/12, 401/14, 405/12, 471/04